

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-25228

(43)公開日 平成9年(1997)1月28日

| (51)Int.Cl. ⁸ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|------|--------|---------------|--------|
| A 6 1 K 9/48 | | | A 6 1 K 9/48 | E |
| A 6 1 J 3/07 | | | A 6 1 J 3/07 | D |
| A 6 1 K 47/36 | | | A 6 1 K 47/36 | D |

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 6 頁)

| | | | |
|----------|-----------------|---------|--|
| (21)出願番号 | 特願平7-177434 | (71)出願人 | 000000217 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号 |
| (22)出願日 | 平成7年(1995)7月13日 | (72)発明者 | 黒部 俊夫 埼玉県熊谷市柿沼1000-7 |
| | | (72)発明者 | 佐村 一久 埼玉県本庄市日の出3-8-24-417 |
| | | (72)発明者 | 南部 一美 群馬県佐波郡玉村町樋越28-3 |
| | | (72)発明者 | 河村 政男 埼玉県本庄市下野堂67 |
| | | (72)発明者 | 大沢 重光 埼玉県本庄市見福1-10-12 |

(54)【発明の名称】 シームレスソフトカプセル

(57)【要約】

【目的】シームレスソフトカプセル皮膜及びシームレスソフトカプセル剤を提供する。

【構成】寒天及び水溶性高分子を必須成分とするシームレスソフトカプセル皮膜。さらに、可塑剤、安定化剤を添加してもよい。本発明に係る皮膜は、水及び胃液中で崩壊しやすい。

Best Available Copy

【特許請求の範囲】

【請求項1】寒天及び水溶性高分子を必須成分とするシームレスソフトカプセル皮膜。

【請求項2】寒天、水溶性高分子及び可塑剤からなるシームレスソフトカプセル皮膜。

【請求項3】寒天、水溶性高分子、可塑剤及び安定化剤からなるシームレスソフトカプセル皮膜。

【請求項4】水溶性高分子がアルギン酸若しくはその塩、アルギン酸誘導体、カラギーナン及びペクチンから選ばれる1以上の物質である請求項1ないし3いずれか1項記載のシームレスソフトカプセル皮膜。

【請求項5】可塑剤が糖、糖アルコール、多糖類及び多価アルコールから選ばれる1以上の物質である請求項2又は3記載のシームレスソフトカプセル皮膜。

【請求項6】安定化剤がアミノ酸、界面活性剤、有機酸若しくはその塩類及び無機酸から選ばれる1以上の物質である請求項3記載のソフトカプセル皮膜。

【請求項7】寒天100重量部に対して水溶性高分子が1～150重量部である請求項1～3いずれか1項記載のシームレスソフトカプセル皮膜。

【請求項8】寒天100重量部に対して可塑剤が10～450重量部である請求項2又は3記載のシームレスソフトカプセル皮膜。

【請求項9】寒天100重量部に対して、安定化剤が0.5～30重量部である請求項3記載のシームレスソフトカプセル皮膜。

【請求項10】シームレスソフトカプセル剤において、皮膜が寒天及び水溶性高分子を必須構成成分とするシームレスソフトカプセル剤。

【請求項11】水溶性高分子がアルギン酸及びアルギン酸誘導体、カラギーナン、ペクチンである請求項10記載のシームレスソフトカプセル剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、易崩壊性のゼラチンフリーのシームレスカプセル皮膜に関するものである。

【0002】

【従来の技術】一般に、軟カプセル剤の皮膜は牛、豚などの動物の骨や皮を材料とするゼラチンを基材とし、これにグリセリン、ソルビトールなどを配合して製造されている。しかしながら、ゼラチンはソフトカプセルの製造に優れた特性を有する反面、異種蛋白質としての抗原性の可能性、ペプチド構造に由来する他の薬物との反応する可能性-例えばアミノカルボニル反応による着色-や崩壊延長の原因となる不溶化、過乾燥による割れ、吸湿による張り付き等の物理化学的変化、ゼラチンの特異臭などの課題を抱えている。そのため、ゼラチンの精製、ゼラチンと反応性のある物質の配合の回避、包装による調湿などで対応を図っているのが現状である。さらに、市場での天然指向の高まりとともに、ゼラチン以外

の非動物性のソフトカプセル素材の開発が強く要望されている。そこで、これまでにゼラチンフリーのソフトカプセルの製造について様々な方法が提案されている。

【0003】このうち比較的よく知られているものに、アルギニン酸と多価金属イオン、アルギン酸とペクチン、金属イオンの組み合わせによる軟カプセル化（特開平03-68508号、特開平03-285654号、特開昭61-44810号、特開昭58-210841号）、カラギーナンと金属イオンによる方法（特開昭60-12943号）、寒天ソフトカプセル（特開平01-193216号）、寒天と腸溶性剤、寒天とメタアクリル酸の組み合わせ（特開平05-32543号、特開昭57-32230号）などがある。これらのうち、アルギン酸、カラギーナン及びペクチンと金属イオンとの組み合わせでは、これら高分子物質とカルシウムイオンとの反応による非常に強固なイオン結合を利用してカプセル化されるため、得られる皮膜は水不溶性である。寒天及び寒天と他剤との組み合わせによるカプセル形成も寒天の水への溶解度の低さを利用している。これらの方法は、ゼラチンが抗原となる可能性及びアミノカルボニル反応を回避できるものの、むしろ腸溶性皮膜としてのメリットが強調されている発明である。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】したがって、これら技術で製造されたソフトカプセルは水及び胃液では崩壊しにくい。また、アルギン酸、カラギーナン、ペクチンなどを用いた皮膜では、製造過程で濃厚な塩化カルシウム溶液等の溶液中に浸せきされるために、金属イオン等がソフトカプセル剤皮中に結合して存在する量以外に、金属イオン及び塩素イオン等の陰イオンとして多量吸着され、通常のカプセル成型過程では、洗浄などによっても除去が困難である。これら陰イオンはカプセルに内包された薬物の安定性への悪影響を及ぼし、またカプセル保存時に皮膜構造のレオロジカルな性質の経時変化を起こすことが懸念される。

【0005】さらに、このようなソフトカプセル剤皮は、胃での崩壊性の良いカプセル剤皮とすることも重要な課題である。このことからゼラチンの持つ問題を解決し、水及び胃液で崩壊しやすく、安全で、安定な品質のゼラチンフリーのソフトカプセル皮膜とその製造法の開発が強く要望されてきている。そこで本発明者らは、これら高分子について詳細な検討を重ねた結果、以下に示す手段により課題を解決できることを見出し本発明を完成した。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、寒天及び水溶性高分子を必須成分とするシームレスソフトカプセル皮膜である。本発明はまた、シームレスソフトカプセル剤において、皮膜が寒天及び水溶性高分子を必須構成成分とするシームレスソフトカプセル剤である。本発明にお

けるシームレスソフトカプセル皮膜には、さらに可塑剤、安定化剤を加えることができる。

【0007】本発明における水溶性高分子物質とは、具体的には例えばアルギン酸、その誘導体、ペクチン及びカラギーナン等を意味し、これらの水溶性高分子物質を1種若しくは2種以上組み合わせて使用してもよい。アルギン酸は通常ナトリウム塩であるが、遊離体であるか塩であるかには限定されず、また塩の種類にも限定されない。アルギン酸はいずれのM/G比及び重合度でもよく、皮膜の性状に合わせて選択される。また、アルギン酸誘導体は、より具体的にはアルギン酸プロピレングリコールエステル等であり、エステル化度が10以上で、いずれのM/G比、重合度を用いてもよい。ペクチンは種々のタイプのものが入手可能であるが、高メトキシタイプ（エステル化度50%以上）又は低メトキシタイプ（エステル化度25%～45%）のいずれのエステル化度のものを使用してもよい。カラギーナンは分子中に硫酸基を有し、数種のタイプ（カッパ、イオタ、ラムダ）が存在するが、本発明ではいずれのタイプでも利用できる。

【0008】また、本発明における可塑剤とは、例えば糖、糖アルコール、多糖類及び多価アルコールから選ばれる物質を意味し、これらの物質を1種若しくは2種以上組み合わせて用いてもよい。

【0009】糖及び糖アルコールとしては、蔗糖、マルトース、グルコース、ソルビトール、マルチトール、キシリトール、マンニトール、エリスリトール等を挙げることができ、2種以上を用いてもよい。多価アルコールとしてはグリセリン、グリコール類としてポリエチレングリコール類（分子量400～6000）等を挙げることができる。

【0010】多糖類としてパインデックスなどのデキストリン類、部分アルファ化でんぷん（例えば商品名PCSとして旭化成株式会社より入手できる）が使用できる。

【0011】本発明にはまた、安定化剤を使用することができる。安定化剤とは、アミノ酸、界面活性剤、有機酸若しくはそれらの塩類及び無機酸を意味する。アミノ酸の具体的な例としては、アスパラギン酸、リジン、グリシン、セリン、アラニン、ヒスチジン、フェニルアラニンなどを挙げることができる。また、界面活性剤は水素添加硬化ヒマシ油ポリオキシエチレン誘導体、蔗糖脂肪酸エステル類、ポリソルベートなどを挙げることができる。有機酸、無機酸は例えば、クエン酸、リンゴ酸、フマル酸、酒石酸、乳酸、リン酸、塩酸等であり、これらは塩であってもよい。

【0012】本発明における水溶性高分子の寒天に対する比率は特に限定されないが、通常は寒天100重量部に対して水溶性高分子1～150重量部であり、好ましくは10～120重量部であり、より好ましくは15～100重量部である。また、可塑剤の寒天に対する比率

は特に限定されないが、通常は寒天100重量部に対して可塑剤が10～450重量部であり、好ましくは20～300重量部、より好ましくは30～230重量部である。

【0013】安定化剤の寒天に対する比率は、特に限定されないが通常は寒天100重量部に対して、安定化剤が0.5～30重量部であり、好ましくは1～25重量部、より好ましくは3～20重量部である。本発明における寒天は、市販のものをそのまま用いることができる。

【0014】本発明におけるソフトカプセルは次の方法で製造することができる。寒天、水溶性高分子、糖あるいはグリセリンを十分混和し、加温用ジャケット付タンクなどで予め60～70℃に加温した温水中に攪拌しながら、少量ずつ加え、均一に分散させる。さらに、80～98℃で攪拌下に加温し溶解させる。液の透明感、ダマの消失、浴状の均質性を確認後、穏やかに攪拌しながら冷却する。液温が50～70℃に達した時点で、安定化剤を添加し、溶解させ皮膜液を得る。次いで通常の方法で目的としたシームレスカプセルを製造する。カプセル皮膜には必要により色素、保存剤などを添加することができる。

【0015】本発明によるソフトカプセルは以下のような点で優れた性質を有する。

1) 易崩壊性で、水、胃液においても容易に溶解する。
2) 吸湿性が少ない。軟化しづらい。カプセル同志のハリツキが起こりにくい。3) アミノカルボニル反応に起因する皮膜の着色、劣化を起こしにくい。4) 動物素材に起因するアレルギーの可能性が回避される。

【0016】本発明によるカプセル皮膜の構成のメカニズムは以下のように考えられる。寒天は加温溶存時、分子がランダムコイル状態で存在する。温度の低下とともにダブルヘリックス構造の三次元ネットワークを取り、ゲルが形成される（ゾル-ゲル転移30～50℃）。これは熱可塑性である（融点85～93℃）。すなわち寒天ゲルはその構成成分のひとつであるアガロペクチンの酸性基を利用し強アルカリ性にするか、融点以上に加温しない限り、水への溶解は難しい。本発明においては寒天の強固なネットワーク構造がカプセル皮膜の骨格を形成しているものと考えられる。一方、アルギン酸、ペクチン、カラギーナンは、これら単独ではもろいゲルとなり成型性に劣る。ゲル強度の強い寒天をベースとして比較的強いネットワークを造り、そのネットワークの中へアルギン酸、ペクチン等の親水性物質を入り込ませることにより、ネットワーク内への水の導入経路が構築され、皮膜の崩壊性を高めることが可能となったと考えられる。ここで用いられる親水性物質は、前述の水溶性高分子のアルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコール、ペクチン、カラギーナンであり、さらに可塑剤の糖、糖アルコール、多価アルコール、多糖類、安定化剤のアミノ酸、有機酸塩、無機酸塩である。

【0017】

【実施例】以下に本発明を実施例を挙げて詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。

実施例1

寒天28g、ソルビット15gを精製水2000mlに分散させ、煮沸溶解する。寒天が完全に溶解した後、60～70℃に冷却し、次いでアルギン酸プロピレングリコール6g、グリセリン20g、リンゴ酸ナトリウム1gの混和物を加えて溶解し皮膜液とする。常法にしたがって薬物を溶解した綿実油を内溶液とするシームレスソフトカプセルを得た。

【0018】実施例2

寒天50g、ソルビット30gを精製水2000mlに分散させ、煮沸溶解する。寒天が完全に溶解した後、約60℃に冷却、保温し、次いでアルギン酸プロピレングリコール18g、グリセリン34g、アスパラギン酸2g、ソルビット5gおよびクエン酸二水素ナトリウム1.5gの混和物を均一に溶解し、皮膜液とし、実施例1と同様に、内溶液とするシームレスソフトカプセルを得た。

【0019】実施例3

寒天45gを精製水1500mlに分散させ、蒸発溶解する。寒天が完全に溶解した後、50～60℃に冷却、保温し、ペクチン13g、グリセリン20g、アラニン2.5gの混和物を溶解して皮膜液を製造し、実施例1と同

様にシームレスソフトカプセルを得た。

【0020】実施例4

寒天40gとグリセリン25gを混和後、精製水2100mlに分散させ、煮沸溶解する。寒天が完全に溶解した後、60～70℃に冷却、保温し、次いでカラギーナン30g、ソルビット5g、グリシン4g、クエン酸二水素ナトリウム1gの混和物を加えて溶解し皮膜液を得た。実施例1と同様にシームレスソフトカプセルを得た。

【0021】比較例1

寒天50g、グリセリン25gを精製水2000mlに分散させ、煮沸溶解する。これを比較皮膜とし、実施例1と同様にシームレスソフトカプセルを得た。

比較例2

ゼラチン20g、グリセリン6gを精製水1000mlに分散させ、70～80℃に加温、溶解する。これを比較皮膜とし、実施例1と同様にシームレスソフトカプセルを得た。実施例1～4及び比較例1～2について、製造直後、冷凍庫（-20℃）、45℃、40℃75%RHの各条件での1週間、1～3ヶ月間保存後のカプセルの諸物性を測定し表1～4に示した。表5には、ゼラチンカプセルと本発明による寒天系カプセルの特徴を要約した。

【表1】

(1) 着色変化

実験方法 試料を気密容器に充填し、45℃で3ヶ月間保存して、カプセルの着色の度合いを目視で観察した。

| 試料 | 添加剤 | 製造直後 | 1カ月 | 2カ月 | 3カ月 |
|------|-----------|------|-----|-----|-----|
| 対照 | | | | | |
| 比較例1 | 寒天のみ | - | - | - | - |
| 2 | ゼラチンのみ | - | + | ++ | ++ |
| 実施例1 | 寒天、アルギン酸 | - | - | - | - |
| 2 | 寒天、アルギン酸 | - | - | - | - |
| 3 | 寒天、ペクチン | - | - | - | - |
| 4 | 寒天、カラギーナン | - | - | - | - |

- 変色を認めない。

+

++ 褐色化

【表2】

Best Available Copy

(2) 崩壊時間

実験方法 試料を気密容器に充填し、45℃で3月間保存して、日局12崩壊試験法に従い、水及びI液での崩壊の有無を測定した。

| 試料 | 添加剤 | 製造直後 | 1カ月 | 2カ月 | 3カ月 |
|------|-----------|------|-----|-----|-----|
| 対照 | | | | | |
| 比較例1 | 寒天のみ | 不 通 | 不 通 | 不 通 | 不 通 |
| 2 | ゼラチンのみ | 通 | 通 | 通 | 不 通 |
| 実施例1 | 寒天、アルギン酸 | 通 | 通 | 通 | 通 |
| 2 | 寒天、アルギン酸 | 通 | 通 | 通 | 通 |
| 3 | 寒天、ペクチン | 通 | 通 | 通 | 通 |
| 4 | 寒天、カラギーナン | 通 | 通 | 通 | 通 |

【表3】

(3) ハリツキ

実験方法 試料を容器に充填し、開放状態で40℃ 75%RHの条件下に3月間保存してカプセルのハリツキ（ブロッキング）の有無を観察した。

| 試料 | 添加剤 | 製造直後 | 1カ月 | 2カ月 | 3カ月 |
|------|-----------|------|-----|-----|-----|
| 対照 | | | | | |
| 比較例1 | 寒天のみ | - | - | - | - |
| 2 | ゼラチンのみ | - | ++ | +++ | +++ |
| 実施例1 | 寒天、アルギン酸 | - | - | - | - |
| 2 | 寒天、アルギン酸 | - | - | - | - |
| 3 | 寒天、ペクチン | - | - | - | - |
| 4 | 寒天、カラギーナン | - | - | - | - |

- ブロッキングを認めない
+, ++, +++ ブロッキングを認める

【表4】

(4) 割れ

実験方法 試料を気密容器に充填し、冷凍庫（約-25℃）に1週間保存後、直ちに1.5mの高さから容器ごとコンクリートの上に落下させ、割れを生じたカプセル数を測定し、充填カプセル総数に対する破損（割れ）カプセル数の比率（割れ率）を計算した。数値は3回の平均値である。

| 試料 | 添加剤 | 皮膜厚さ | 割れ率 |
|-------|-----------|-------------|-----|
| 対照 | | | |
| 比較例 1 | 寒天のみ | 128 μ m | 0% |
| 2 | ゼラチンのみ | 330 | 0 |
| 実施例 1 | 寒天、アルギン酸 | 120 | 0 |
| 3 | 寒天、ペクチン | 102 | 0 |
| 4 | 寒天、カラギーナン | 128 | 0 |

寒天系の皮膜はゼラチン系の1/2以下の皮膜の厚さにもかかわらず、割れに耐えうる十分な強度を有した。

【表5】

| | ゼラチン系 | 寒天系 |
|-------------|-------|-----|
| 安全性 | ± | - |
| メイラード反応 | + | - |
| アルデヒドとの反応 | + | - |
| 不溶化（崩壊不良） | + | - |
| 吸湿性（ブロッキング） | + | - |

± 懸念される

＋ 認める

- 認めない